

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik
München-Harlaching

Professor Dr. A. N. Witt

Radiomorphometrische und Serologische
Untersuchung an
Patientinnen mit Osteoporose

Inaugurationsarbeit zur Erlangung der
Doktorwürde in der Humanmedizin

Vorgelegt von
Manfred Knoll
aus Grönenbach

August 1978

München



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	2
3. Personen	2
4. Material und Methoden	4
a) Kortikalismessung	4
b) Serumkalziumbestimmung	11
c) Bestimmung der alkalischen Phosph.	11
5. Medikament	12
6. Ergebnisse	13
a) Entwicklung der min.KKD	13
b) Entwicklung der Serumkalziumwerte	16
c) Entwicklung der Serumwerte der alkalischen Phosphatase	16
d) Laborergebnisse bei reduzierter Dosierung	21
e) Ergebnisse aus dem Anamnesebogen	23
7. Diskussion	25
a) Kortikalisentwicklung	25
b) Serumkalzium-Entwicklung	31
c) Entwicklung der alkalischen Phosphatase	32
d) Laborergebnisse bei reduzierter Dosierung	33
e) Klinischer Befund - Begleiterscheinungen der Therapie	34
8. Zusammenfassung	39
9. Literaturhinweise	40

1	1. Einleitung
2	2. Problemstellung
3	3. Methoden
4	4. Material und Methoden
5	5. Ergebnisse
6	6. Diskussion
7	7. Zusammenfassung
8	8. Literaturverzeichnis
9	9. Anhang
10	10. Literaturverzeichnis
11	11. Literaturverzeichnis
12	12. Literaturverzeichnis
13	13. Literaturverzeichnis
14	14. Literaturverzeichnis
15	15. Literaturverzeichnis
16	16. Literaturverzeichnis
17	17. Literaturverzeichnis
18	18. Literaturverzeichnis
19	19. Literaturverzeichnis
20	20. Literaturverzeichnis
21	21. Literaturverzeichnis
22	22. Literaturverzeichnis
23	23. Literaturverzeichnis
24	24. Literaturverzeichnis
25	25. Literaturverzeichnis
26	26. Literaturverzeichnis
27	27. Literaturverzeichnis
28	28. Literaturverzeichnis
29	29. Literaturverzeichnis
30	30. Literaturverzeichnis
31	31. Literaturverzeichnis
32	32. Literaturverzeichnis
33	33. Literaturverzeichnis
34	34. Literaturverzeichnis
35	35. Literaturverzeichnis
36	36. Literaturverzeichnis
37	37. Literaturverzeichnis
38	38. Literaturverzeichnis
39	39. Literaturverzeichnis
40	40. Literaturverzeichnis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Einleitung

Die Geschichte des Osteoporosepräparates Natriumfluorid beginnt im Jahre 1932 mit der Entdeckung einer Berufskrankheit bei Arbeitern, die in den betreffenden Betrieben über lange Jahre fluorhaltigen Dämpfen ausgesetzt waren. Als Folge solch langjähriger Exposition fand man bei jenen Arbeitern am Skelett Veränderungen im Sinne einer universellen Hyperostose und Osteosklerose. Man weiß seit langem, daß das verantwortliche Agens für diesen - krankhaften - Knochenanbau das Fluor ist, das nach heutigen Erkenntnissen zum einen die Osteoblastentätigkeit stimuliert und zum anderen anstelle von Hydroxylionen in den Knochen eingelagert wird und so das Gewebe für Abbauvorgänge sehr viel resistenter werden läßt. Der Knochen, der sich durch die Fluoreinwirkung zunächst bildet ist histologisch Faserknochen, der mit dem normalen lamellären Knochen wenig gemein hat, auch nicht dessen Stabilität besitzt, der sich aber nach einiger Zeit in reguläres Knochengewebe umwandelt (6). Die Versuche, diesen Effekt des Fluors therapeutisch bei der Osteoporose - insbesondere bei der sog. idiopathischen und der postmenopausischen - zu nutzen, begannen schon im Jahre 1960. Heute ist Natriumfluorid ein weitver-

breitetes Mittel zur Behandlung verschiedener Arten von Osteoporose geworden, sein positiver Effekt auf den Knochenanbau wird fast uneingeschränkt anerkannt. Es schien uns dennoch interessant, eine weitere Erfolgskontrolle der Behandlung mit Natriumfluorid zu unternehmen, um dessen Wirkung auf den Knochenanbau in der Peripherie (Radius) und auf die Blutserumwerte des Kalziums und der alkalischen Phosphatase nach 6-monatiger Therapie zu untersuchen.

2. Problemstellung

Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob und inwieweit eine halbjährige Natriumfluoridtherapie bei Frauen in der Menopause mit Osteoporose in Veränderungen der Radiuskortikalisdicke und den Blutserumwerten von Kalzium und der alkalischen Phosphatase ihren Niederschlag findet.

3. Personen

Die Studie erfaßte 27 ambulante Patientinnen (zwei davon waren zu Beginn für die Dauer von ca. 1 Monat bettlägerig) der Orthopädischen Universitätsklinik

München, die alle im postklimakterischen Alter zwischen 56 und 84 Jahren waren und nach dem Kriterium einer subkritischen Radiuskortikalisdicke ausgewählt wurden. Diese wurde aus einer Röntgenaufnahme des rechten Unterarmes in der weiter unten beschriebenen Methode ermittelt.

Zusammen mit dieser ersten Röntgenaufnahme haben wir bei den Patientinnen eine kurze Anamnese erhoben, die im wesentlichen folgende Punkte umfaßte:

- Alter
- Eintritt der Menopause (iatrogen?)
- Erlittene Frakturen in den letzten 10 Jahren
- Wirbelsäulenbeschwerden
- Immobilisation (zum Zeitpunkt des Therapiebeginns)
- Nierenschädigung
- Stoffwechselerkrankungen (insbesondere solche, die das Skelett betreffen)
- Sonstige Medikamente (insbesondere solche zur Osteoporosetherapie)
- Physiotherapeutische Behandlung

Nach 3 Monaten sowie am Ende der Therapieperiode haben wir nach Verträglichkeit und sonstigen Wirkungen der Medikation gefragt und uns gegebenenfalls nach dem Zustand vorher bestehender Wirbelsäulenbe-

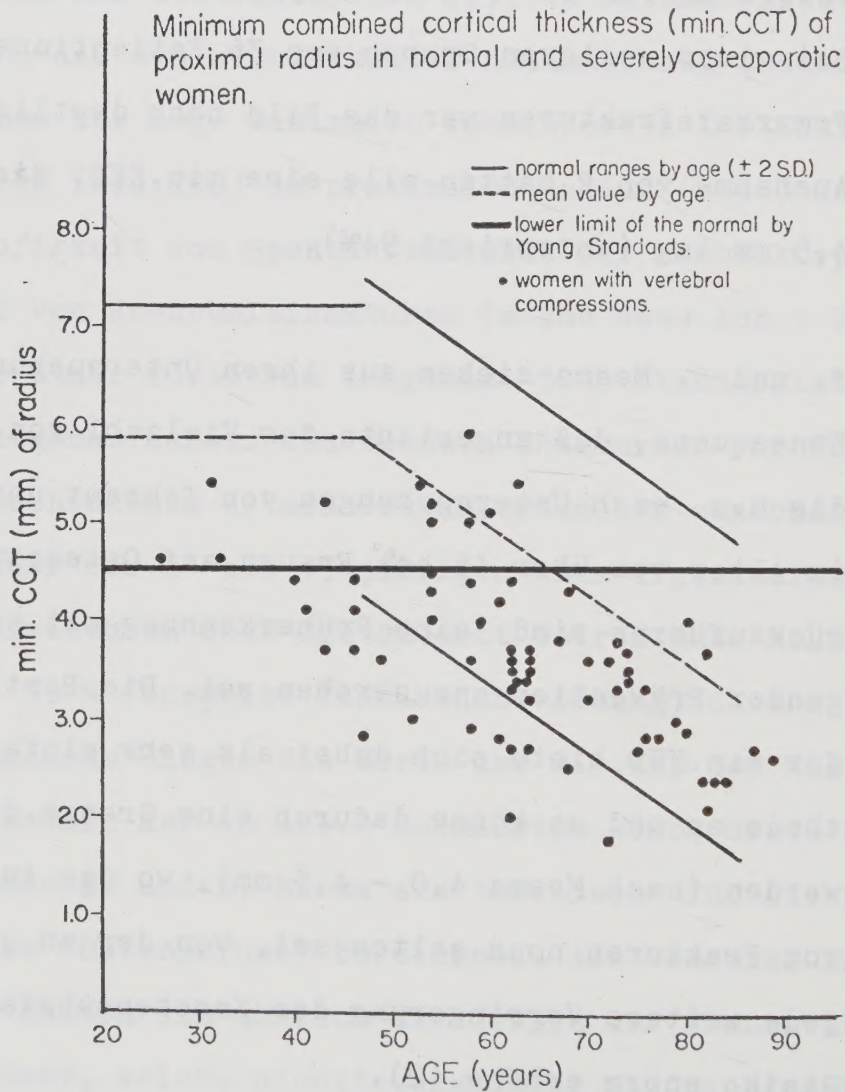
schwerden erkundigt.

4. Material und Methoden

a) Kortikalismessung: Es war oben von der subkristischen Kortikalisdicke die Rede, die uns als Auswahlkriterium für die Teilnahme an der Studie diente. Wir beziehen uns dabei auf eine Studie von E. und S. Meema aus dem Jahre 1974 (2), in welcher diese zeigten, daß ein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen der sog. minimalen kombinierten Kortikalisdicke (min.KKD) im proximalen Radius (s.u.) und der Häufigkeit von Spontanfrakturen der Wirbelkörper sowie von Femurhalsfrakturen (siehe dazu Abb.1 Seite 6). Aus einer Serie von insgesamt 3000 standardisierten Röntgenaufnahmen des rechten Unterarmes von Frauen verschiedenen Alters extrahierten sie zunächst die Bilder der 21 bis 49-jährigen ohne irgendwelche Spontanfrakturen oder das Skelett betreffende Krankheiten. Bei 95 % (doppelte Standardabweichung) dieser "young standards" lagen die Werte der min.KKD des Radius innerhalb der in Abb.1 markierten Zone, deren Untergrenze E. und S. Meema als "kritisch" für die Diagnose "Osteoporose" bezeichnen. Als weiteres Kollektiv hatten sie nämlich die Gruppe der Frauen ausgesondert, welche nichttraumatische und nicht auf maligne Prozesse zurückzuführende Spontanfrakturen

der Wirbelkörper erlitten hatten und deren min.KKD - Werte lagen nun zu 80% unter der "kritischen Marke von 4,5 mm. Zwar bewegten sich die Werte dieser Frauen zum Großteil in dem ihrem Alter entsprechenden Normbereich (allerdings in dessen unterer Hälfte, siehe Abb.1), aber das zeigt für Meema nur, daß dieser "Normbereich" bei den über 50-jährigen Frauen eigentlich im Bereich des Pathologischen liegt, insofern als er für Frakturen prädisponierend ist. Bei einer weiteren Gruppe von 36 Patientinnen mit Femurhalsfrakturen war das Bild noch deutlicher: Mit Ausnahme von 2 hatten alle eine min.KKD, die unter 4,5 mm lag (entspricht 94%).

E. und S. Meema ziehen aus ihren Untersuchungen die Konsequenz, daß angesichts der Vielzahl von Frakturen, die u.a. nach Untersuchungen von Iskrant und Smith (3) im Alter von über 45 bei Frauen auf Osteoporose zurückzuführen sind, eine Früherkennung mit nachfolgender Prävention anzustreben sei. Die Bestimmung der min.KKD biete sich dabei als sehr einfache Methode an und es könne dadurch eine Grenze definiert werden (nach Meema 4,0 - 4,5 mm), wo das Auftreten von Frakturen noch selten sei, von der an jedoch jede weitere Verringerung der Knochensubstanz das Risiko enorm erhöhe (2).



Wir haben in unserer Studie das Limit für den Einsatz der Natriumfluoridtherapie bei einer min.KKD von 3,9 mm angesetzt, wobei wir an die Arbeit von Fuhrmann (4) anknüpfen, der mit der von Meema (5) beschriebenen Methode 300 Personen untersuchte und bei der Gruppe der 20- bis 34-jährigen ($n = 80$), die er als Normalkollektiv wählte (keine metabolischen Knochenerkrankungen, keine lokalen Veränderungen am Meßarm), als untere Normgrenze (bei doppelter Standardabweichung) eine min.KKD von 3,9 mm errechnete.

Meemas radiomorphometrische Methode, die auch wir benutzten, sei hier kurz beschrieben:

Es wurden seitliche Aufnahmen in horizontaler Strahlenrichtung (Abstand 60 inches = 1,52 m) angefertigt, wobei der supinierte, rechtwinklig gebeugte Unterarm die Filmkassette durch Anpressen an den Thorax hielt. Verwendetes Filmmaterial war der Kronex 4 Industriefilm von Dupont, die Kassetten enthielten feinzeichnende Rubinfohlen. Die gewählte Röhrenspannung betrug 70 kV bei 16 mA/s. (Röntgenbild siehe Seite 10).

Auf den so erhaltenen Röntgenbildern wurde der Durchmesser des Radiusköpfchens mit einem Lineal gemessen

und 2,5-fach vom capitulum humeri ausgehend auf dem Radiuschaft angetragen. Von dieser Marke aus wurde jetzt 5 mm nach proximal ein Meßbereich gebildet, in welchem die dünnsten Kortikalisstellen auf der endostalen Seite mit einem spitzen Bleistift markiert und sodann mit einem 8-fach vergrößernden Okular mit eingebauter Zehntelmillimeterskala gemessen wurden (siehe Abb.2 Seite 9). Lag in diesem Bereich gerade ein subendostaler Knochendefekt vor, so maßen wir nur die solide Kortikalisschicht über jenem Defekt (siehe Abb.3 Seite 9).

Meema hat den 2,5 d - Abstand vom Humerusköpfchen deshalb gewählt, weil er die Manifestation einer beginnenden Osteoporose in diesem Metaphysenbereich des Radius am frühesten erwartet.

Der Einwand, daß diese Methode, die ja im strengen Sinne nicht die Knochenmasse direkt bestimmt, nicht die Aussagekraft für die Beurteilung einer Osteoporose habe wie etwa ein densitometrisches Meßverfahren, wurde durch Meemas beschriebene Untersuchungen entkräftet, der in allen Fällen neben der Bestimmung der min.KKD auch eine densitometrische Auswertung der Röntgenbilder vornahm. Dabei ergab sich eine sehr weitgehende Übereinstimmung der Ergebnisse,

Abb.2: Lage der Meßzone zur Bestimmung der min. KKD
am proximalen Radius.

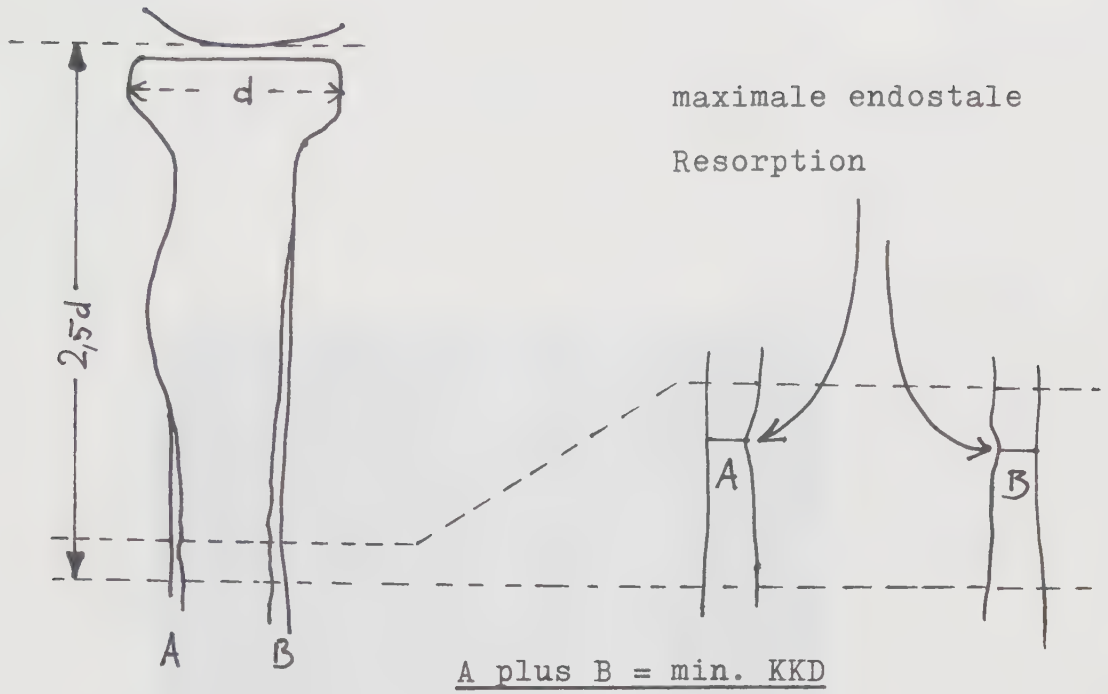
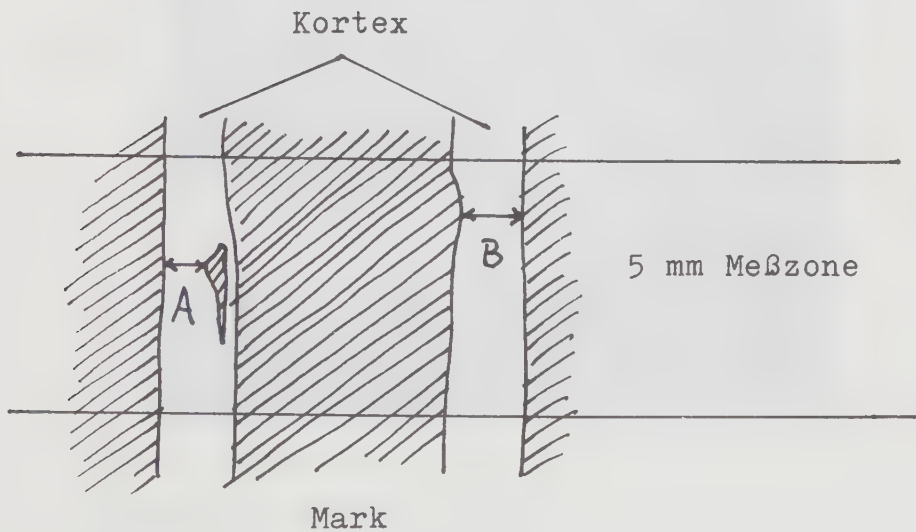


Abb.3: Messung der min. KKD bei subendostalen Defekten.



Röntgen bild



weshalb Meema das Verfahren der Kortikalismessung als weitaus einfacher, aber keineswegs weniger aussagekräftig bezeichnet.

Die Auswertung der Röntgenbilder in der eben beschriebenen Weise haben wir erst nach Vorliegen aller 3 Aufnahmereihen (zu Beginn der Behandlung, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten) vorgenommen und zwar in ganz zufälliger Reihenfolge, um eine mögliche Beeinflussung des Meßergebnisses durch Kenntnis des jeweiligen Aufnahmedatums auszuschließen. Sämtliche Messungen wurden von einer Person durchgeführt.

b) Serumkalziumbestimmung: Das Serumkalzium wurde bei den Probandinnen zu Beginn der Medikation und nach 6 Monaten komplexometrisch nach der Autoanalyzer-Methode bestimmt.

c) Bestimmung der alkalischen Phosphatase: Die alkalische Phosphatase wurde bei einem Teil der Probandinnen nach der Methode von Bessey et al. bestimmt und beim anderen Teil nach der optimierten kinetischen Methode mit dem Eppendorf-Enzymautomaten. Meßzeitpunkt war wie beim Serumkalzium der Beginn sowie das Ende der Medikation nach 6 Monaten.

zu b) und c): Da ein Teil der Patientinnen aus verschiedenen Gründen (s.u.) nicht die volle Dosis einnahm oder Pausen in der Medikation einlegte, wurde für diese zusätzlich eine gesonderte Betrachtung der Ergebnisse vorgenommen.

5. Medikament

Das in dieser Studie verwendete Präparat enthält pro Dragee 40 mg reines Natriumfluorid in magensaft-resistenter Verkapselung (wodurch die magenirritierenden Wirkungen des Natriumfluorids vermieden werden sollen). In der Frage der Dosierung herrscht bei der Natriumfluoridtherapie heute weitgehend Einigkeit. Sie soll zwischen 40 und 100 mg pro Tag liegen (6)(14). Bei dieser Dosierung ist laut Jesserer (6) einerseits keine toxische Wirkung zu erwarten, und andererseits wird dadurch genügend Substanz verabreicht, um in relativ kurzer Zeit (6 - 12 Monate) Erfolge der Therapie zu gewährleisten.

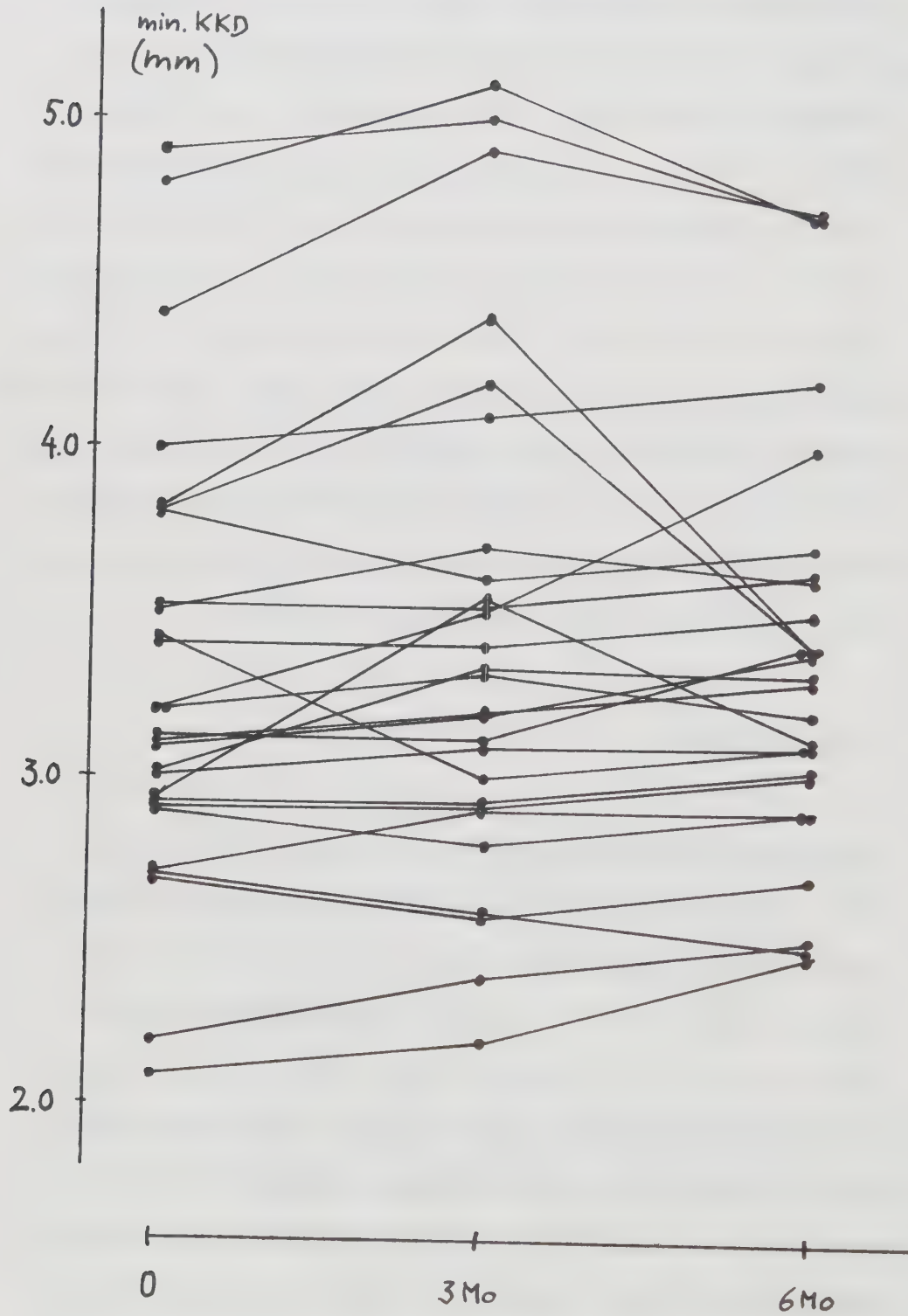
Ausgehend von diesen bisherigen Erkenntnissen der Osteoporosetherapie mit Natriumfluorid bestimmten wir für unsere Probandinnen eine Dosis von 2 mal 40 mg NaF/die über die Dauer von 6 Monaten. Die Dragees sollten morgens und abends nach den Mahlzeiten

(zur besseren Verträglichkeit) eingenommen werden. Der Zeitraum von einem halben Jahr wurde gewählt, da nach bisher vorliegenden Erfahrungen (6) die Osteoplasie nach 6 - 12 Monaten Medikationsdauer ihren Höhepunkt erreicht, darüberhinaus aber keine weitere Steigerung zu erzielen ist (vergleichende Untersuchungen von Beckenkammbiopsien von Patienten, die nur ein Jahr mit NaF behandelt wurden mit denen von Patienten, die über vier und sechs Jahre Fluorid erhalten hatten, ergaben keine histomorphometrischen Unterschiede (15)). Sofern bis dahin kein Knochenanbau erfolgt ist, kann nach diesen Erfahrungen auf eine weitere Therapie verzichtet werden.

6. Ergebnisse

a) Entwicklung der min.KKD: In Abb.4 (Seite 14) sind 4 Ausgangswerte zu sehen, die über der Marke von 3,9 mm liegen. Dies ist in 2 Fällen damit zu erklären, daß die betreffenden Patientinnen trotz ihres negativen Radiusbefundes schwere osteoporotische Wirbelsäulenveränderungen hatten und daher in die Therapie mit einbezogen wurden (nur bei diesen Patientinnen waren Röntgenaufnahmen der WS vorhanden). In den 2 anderen Fällen war zwar auf der

Abb.4: Entwicklung der min. KKD nach 3 und nach 6 Monaten.



Tab. 1: Entwicklung der Kortikaliswerte.

<u>Beginn</u>	<u>3 Mo.</u>	<u>6 Mo.</u>	
3,5	3,7	3,6	
2,7	2,9	2,9	
2,9	2,8	2,9	
3,0	3,1	3,1	
4,0	4,1	4,2	
2,7	2,6	2,5	
3,8	3,6	3,7	
3,1	-	3,3	
2,9	2,9	3,0	
4,9	5,0	4,7	(WS-Befund!)
4,8	5,1	4,7	
3,2	3,5	4,0	
2,1	2,2	2,5	
3,2	3,3	3,2	
2,6	2,7	2,6	
2,9	2,9	3,0	
3,5	3,5	3,6	
3,4	3,4	3,5	
3,8	4,4	3,4	
3,9	4,2	3,4	
3,1	3,1	3,4	
3,1	3,2	3,4	
3,4	3,0	3,1	
2,9	3,5	3,1	
2,2	2,4	2,5	
3,0	3,3	3,3	
4,4	4,9	4,7	(WS-Befund!)

Anfangsaufnahme eine min.KKD von weniger als 3,9 mm gegeben, wir haben jedoch bei der abschließenden Ausmessung die Meßpunkte an eine Stelle verlegt, die auf allen 3 Aufnahmen besser reproduziert war und an denen die min.KKD über dem Limit von 3,9 mm lag.(siehe dazu auch Tabelle 1 Seite 15).

b) Entwicklung der Serumkalziumwerte: Die Entwicklung der Serumwerte des Kalziums zeigen Tabelle 2 und die entsprechende Graphik (Seiten 17 und 18). In diesem Diagramm sind die Ausgangs- und Endwerte des Serumkalziumspiegels durch die Endpunkte der Pfeile markiert, deren Länge somit ein Maßstab für die Wertschwankungen ist. Die Senkrechte in der Mitte des Diagramms trennt die Gruppe der Patientinnen mit angestiegenen Kalziumwerten von jener mit abgesunkenen. Die beiden Horizontalen markieren den Normbereich von 4,2 - 5,2 mVal/l.

c) Entwicklung der Serumwerte der alkal. Phosphatase: Auf den Seiten 19 und 20 ist in Tabelle und Graphik die Entwicklung der alkalischen Phosphatase bei den Probandinnen wiedergegeben. Die Graphik ist wie bei b) zu lesen. Wir waren bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase durch organisatorische Umstände gezwungen, bei 4 Patientinnen eine von den übrigen

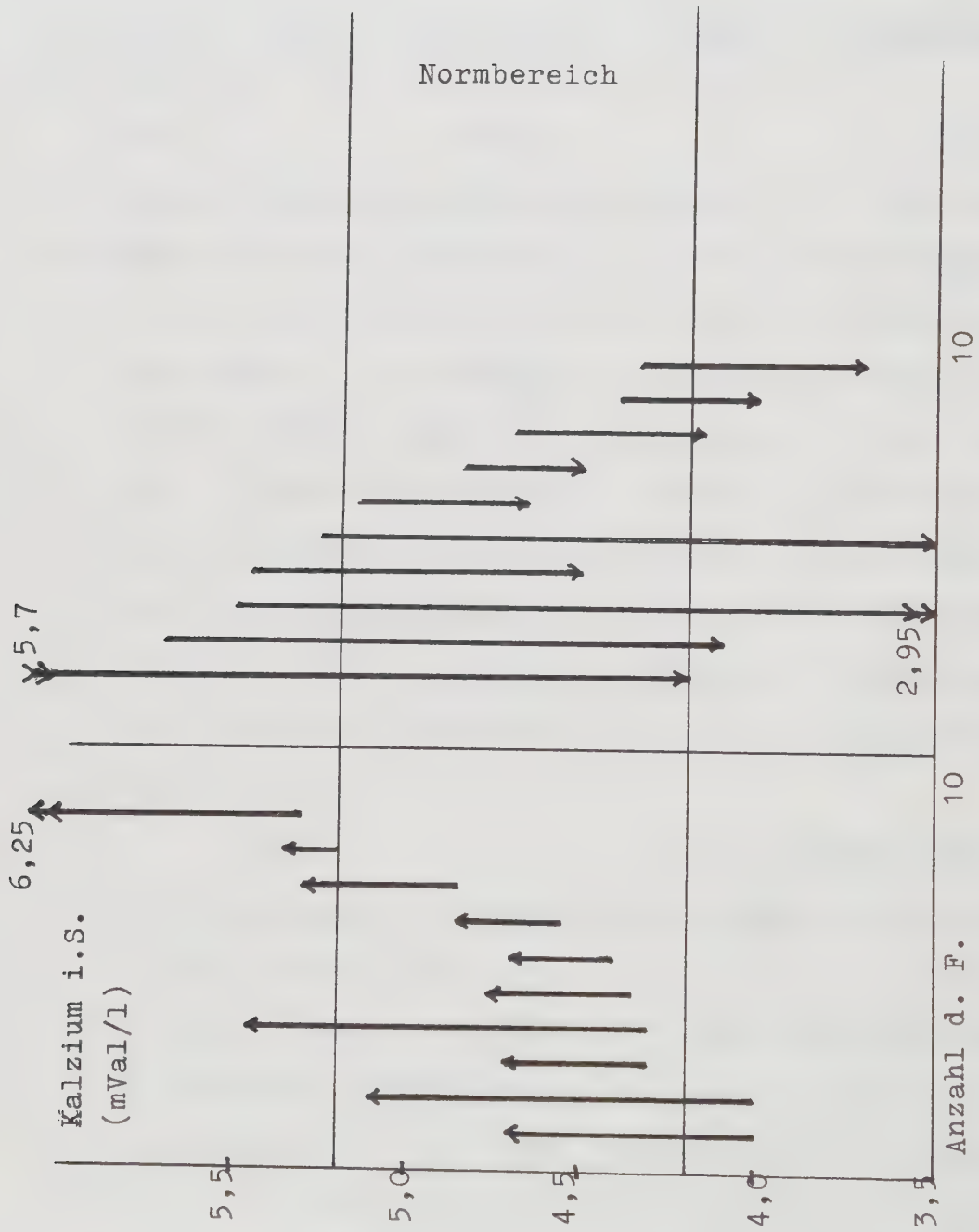
Tab. 2: Entwicklung des Serumkalziumspiegels.

(Angaben in mVal/l)

gestiegen	(%)	gefallen	(%)	gleich- geblieben
(n=10)		(n=10)		(n=2)
4,0 /4,7	17,5	4,7 /4,15	12,7	3,65/3,6
4,85/5,3	9,3	4,35/3,7	15,0	4,85/4,85
4,3 /4,7	9,3	4,4 /4,0	10,0	
4,4 /4,7	6,8	5,45/4,5	17,4	
4,0 /5,1	27,5	5,5 /2,95	46,4	
5,3 /6,25	17,9	7,5 /4,2	44,7	
4,35/4,75	9,1	5,25/3,5	33,3	
5,2 /5,35	2,9	5,15/4,65	9,7	
4,3 /5,45	26,7	5,7 /4,1	28,1	
4,55/4,85	6,6	4,85/4,5	7,2	
<u>Durchschnitt:</u>	13,4		22,5	

Normalwerte: 4,2 - 5,2 mVal/l

Entwicklung der Serumkalziumwerte



Tab. 3: Entwicklung der Serumwerte der alkalischen Phosphatase.

(Angaben in U/l bzw. bei (-): ME/ML)

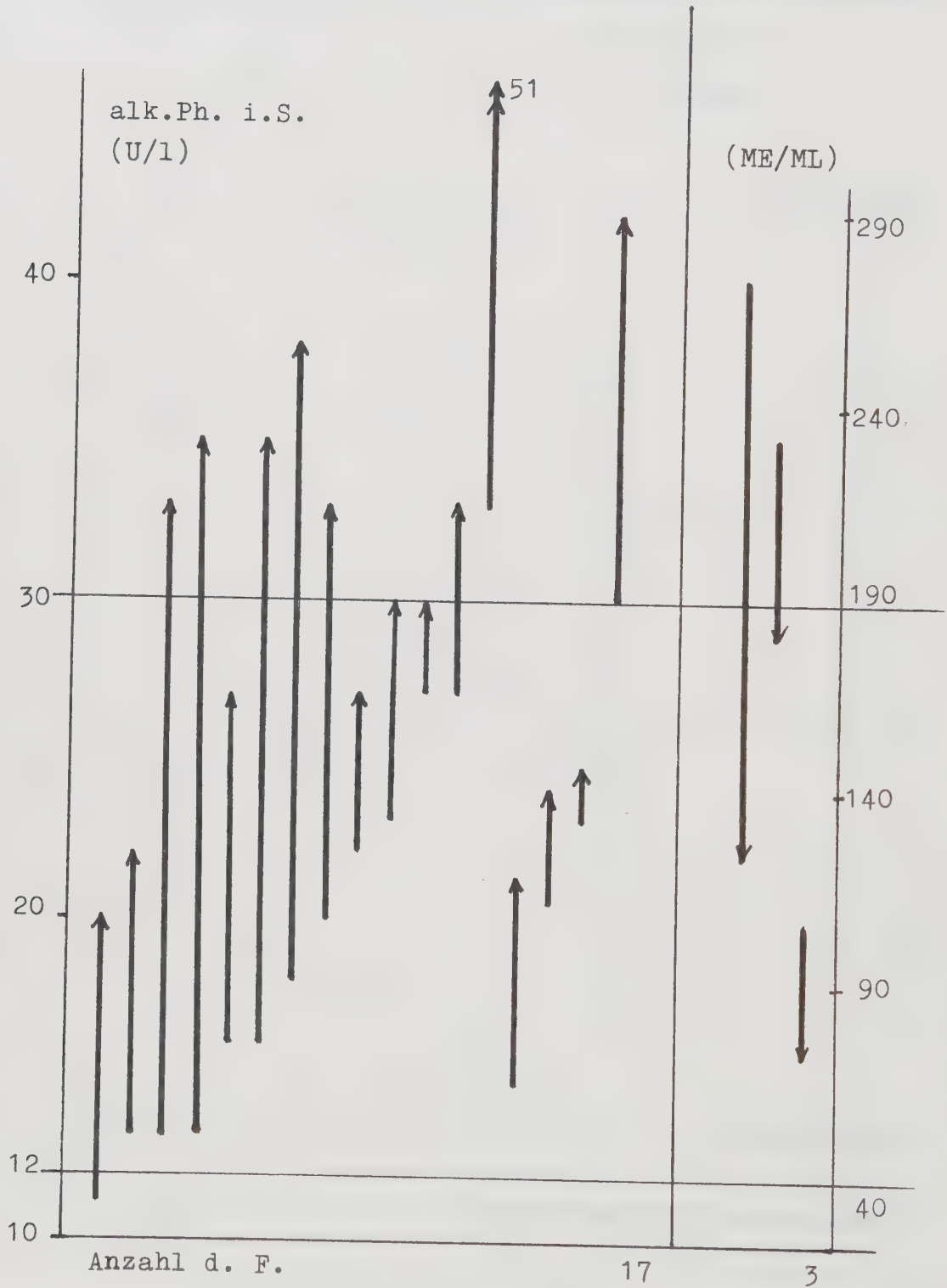
gestiegen (n=17)	(%)	gefallen (n=3)	(%)
16/27	68,7	40/22	45,0
20/33	65,0	35/29	17,1
13/35	169,2	20/16	20,0
33/51	54,5		
22/27	22,7		
18/38	111,1		
13/33	153,8		
11/20	81,8		
27/30	11,1		
23/30	30,4		
13/22	69,2		
27/33	22,2		
16/35	118,7		
110/140 (-)	27,3		
190/290 (-)	52,6		
64 /117 (-)	82,8		
129/145 (-)	12,4		
<u>Durchschnitt:</u>	73,7		24,7

Normalwerte f. Erwachsene: 12 - 30 U/l bei 25°C

bzw.(-): 40 - 190 ME/ML

Anm.: Die mit (-) bezeichneten Werte wurden mit der optimierten kinetischen Methode (siehe Text) bestimmt.

Entwicklung der Serumwerte der alk. Phosphatase



verschiedene Labormethode zu benutzen. So wurden von den 20 Blutproben, die für diese Untersuchung zu erhalten waren, 16 nach der photometrischen Methode von O.A. Bessey (Benennung U/l; Normwerte für Erwachsene: 12 - 30 U/l bei 25°C) und 4 nach der optimierten kinetischen Methode mit dem Eppendorf Enzymautomaten (Benennung ME/ML; Normwerte für Erwachsene: 40 - 190 ME/ML) bestimmt. In der Graphik erscheinen diese 4 Wertepaare als die letzten 4 Pfeile vor der Trennvertikalen (alle mit ansteigender Tendenz). Die Normbereiche beider Methoden (auf der linken und rechten Ordinate aufgetragen) entsprechen einander und sind durch die beiden im Diagramm eingetragenen Horizontalen begrenzt. Auf der Abszisse ist wie bei b) die Anzahl der Patientinnen mit angestiegenen und abgefallenen Serumwerten aufgetragen.

d) Laborergebnisse bei reduzierter Dosierung: Aus Tabelle 4 auf Seite 22 ist zu ersehen, wie sich die in 7 Fällen notwendig gewordene Dosisreduzierung auf die Entwicklung der Serumparameter ausgewirkt hat. Die tatsächlich eingenommene Dosis ist dabei in Prozent der verordneten Dosis angegeben.

Tab. 4: Ergebnisse bei reduzierter Dosierung:
(alle Angaben bei den Laborwerten in %)

Dosis in %	Serum- kalzium	Alkal. Ph.	Kortikalis (mm)
50	+17,5	+68,7	2,7/2,9/2,9
70	+ 6,8	+52,6	2,9/2,9/3,0
70	-17,4	+54,6	2,7/2,6/2,7
70	-46,4	+65,0	2,9/2,9/3,0
70	- 7,2	-20,0	4,4/4,9/4,7
80	+17,9	+11,1	3,9/4,2/3,4
80	-28,1	+22,2	3,4/3,0/3,1
Durchschnitt:			
70	- 8,1	+36,3	
Gesamtkollektiv:			
	- 4,1	+58,6	

e) Ergebnisse aus dem Anamnesebogen: Wir haben die Ergebnisse der vergleichenden Serumbestimmungen in Beziehung gesetzt sowohl zum Alter der Patientinnen wie auch zur Zeit, die seit Eintritt der Menopause verstrichen war. Es ergab sich hierbei jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Die Zahl der Frauen in einzelnen Altersgruppen war zu gering, um eine statistische Aussage zu erlauben. Ebenso waren die Angaben über die Häufigkeit von Frakturen in den letzten 10 Jahren wegen deren geringer Anzahl nicht verwertbar. (von den insgesamt 27 erfaßten Frauen hatten 10 in den letzten 10 Jahren Knochenbrüche erlitten. 2 Frauen hatten 3 Frakturen, 3 deren 2 und 5 je eine Fraktur; bei diesen insgesamt 17 Knochenbrüchen überwogen mit 13 eindeutig die des Unterarmes und Radius sowie der Hand).

Eine Immobilisation während des Therapiezeitraumes, die möglicherweise die Untersuchungsergebnisse von dem Aspekt einer Immobilisations-Osteoporose hätten verfälschen können, war lediglich in den beiden genannten Fällen gegeben, wobei diese beiden Frauen nur jeweils einen Monat zu Beginn des Medikationszeitraumes bettlägerig waren.

Eine Nierenschädigung mußte bei allen therapierten Frauen ausgeschlossen werden, da Natriumfluorid an-

dernfalls zu toxischen Blutspiegeln akkumulieren könnte (14). Bei keiner der Patientinnen war eine Nierenschädigung bekannt.

Zum Ausschluß einer endokrin erzeugten Osteoporose befragten wir die Patientinnen nach Stoffwechselerkrankungen von seiten der Nebenniere, Nebenschilddrüse und Hypophyse, wobei die Anamnese leer blieb.

Mit der Frage nach weiteren eingenommenen Medikamenten sollte ausgeschlossen werden, daß durch zusätzliche Einnahme von Präparaten zur Osteoporosetherapie, wie etwa Kalzium, Vitamin D, Östrogene, Androgene, das Untersuchungsergebnis entwertet würde. Im Falle des Kalziums ist zudem von Bedeutung, daß eine kombinierte Gabe zusammen mit Natriumfluorid den Therapieeffekt erheblich mindert, da die beiden Stoffe im Dünndarm eine schwerlösliche Komplexbildung eingehen, wodurch ihre Resorptionsrate erheblich sinkt. (1)(14). Dem kann nach neueren Erkenntnissen allerdings dadurch begegnet werden, daß man bei kombinierter Kalzium-NaF-Therapie die Einnahme beider Präparate in einem zeitlichen Abstand von 6 Stunden verordnet (14).

Eine physiotherapeutische Behandlung wurde bei keiner der Frauen während des Beobachtungszeitraumes

vorgenommen, sodaß ein Einfluß auf die Ergebnisse von dieser Seite nicht gegeben war.

Zur Frage nach Wirbelsäulenbeschwerden siehe unter Punkt 7e).

7. Diskussion

a) Kortikalisentwicklung: Abb. 4 zeigt einen ziemlich regellosen Verlauf der Kortikalisdickenmessungen mit einigen paradox erscheinenden Kurvenverläufen (3-Monatswert höher als 6-Monatswert). Als Gesamttendenz zeigt sich, daß in der Mehrzahl der Fälle die 3 gemessenen Werte der min.KKD keine deutlichen Veränderungen aufweisen. Für die paradox aussehenden Wertverläufe scheint uns folgender Faktor verantwortlich zu sein: Die bei der Bestimmung der min.KKD nach Meema zu berücksichtigenden kleinen Einkerbungen und Defekte in der Kortikalis sind bei wiederholten Röntgenaufnahmen oft nicht wieder auffindbar, sodaß in der vorgegebenen 5 mm-Meßzone bei der 2. und 3. Messung die jeweils dünnste Stelle vom Ort der 1. Messung verschieden war. Die Erklärung hierfür liegt offensichtlich nicht darin, daß jene Defekte und Einkerbungen durch Knochenneubildung ausgefüllt wurden, denn dies würde

sich in einem positiven Kurvenverlauf ausdrücken. Viel wahrscheinlicher ist, daß minimale Stellungsänderungen des Radius (Drehung bei Änderung der Supinationshaltung) bei der Röntgenaufnahme einen zuerst sichtbaren Defekt der Kortikalis bei einer zweiten Aufnahme verschwinden ließen. Es handelt sich somit also um einen optischen Effekt, der dadurch entsteht, daß die Röntgenaufnahmen bei der hier angewandten Technik nicht genügend genau reproduzierbar sind. Zur Erklärung soll die folgende Skizze dienen:

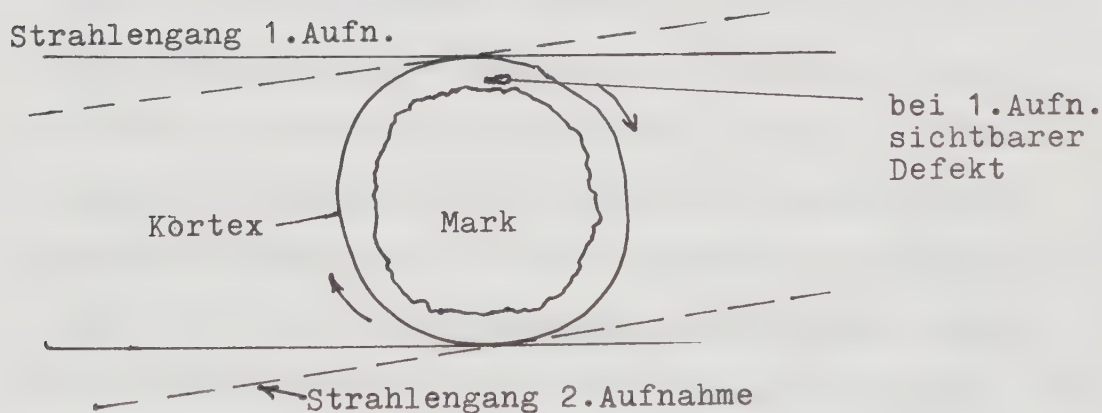


Abb.5: Auswirkung minimaler Stellungsänderungen des Radius im Strahlengang auf die Bestimmung der min.KKD.

Ein weiterer Faktor, der uns die hier angewandte Methode für v e r g l e i c h e n d e Messungen am proximalen Radius als problematisch erscheinen läßt, ist die Tatsache, daß der endostale Saum auch physiologischerweise keine glatte Fläche darstellt und sich somit nicht als scharfe Linie im Röntgenbild projiziert sondern als ein sich zum nicht-schattengebenden Markraum hin allmählich auflockerndes Band..Hierbei eine auf Zehntelmillimeter genaue Messung vornehmen zu wollen, erschien uns in den meisten Fällen sehr schwierig. Meema selbst deutet diese Schwierigkeit bei der Beschreibung seiner Methode an, ohne damit jedoch deren Wert für die Osteoporosebeurteilung in Frage zu stellen (5). Allerdings legt er sich auch bei der Definition der kritischen Grenze nicht auf einen exakten Zehntelmilimeter-Wert fest, sondern gibt hierfür den Bereich von 4,0 - 4,5 mm an.

Schließlich kommt noch der immer vorhandenen Unschärfe eines Röntgenbildes Bedeutung zu: Auch bei Verwendung feinzeichnender Rubinfohlen, wie bei unseren Aufnahmen, bleibt auch an einer relativ scharfen Gewebsgrenzlinie, wie z.B. am periostalen Knochenrand, eine gewisse Unschärfe bestehen, die natürlich umso größer ist, je weiter Objekt und Film-

folie voneinander entfernt sind (Streuungseffekt). So ist z.B. mit Messungen an den Grundphalangen oder Metakarpalknochen der Hand zweifellos eine größere Genauigkeit zu erzielen, da hierbei der Objekt-Film-Abstand nur einen Bruchteil der Entfernung Radius-Filmfolie bei der von uns angewandten Methode beträgt (siehe dazu Abb.6).

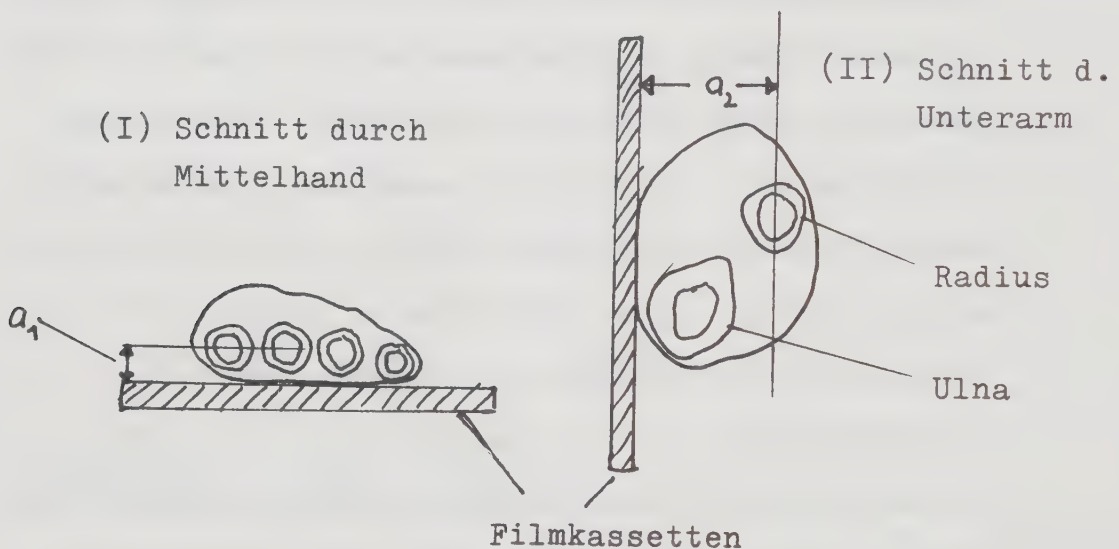


Abb.6: Objekt-Film-Abstand bei Röntgenaufnahmen der Metakarpalen und des Unterarmes.

- (I) Objekt-Film-Abstand bei Bestimmung der min.KKD an den Metakarpalen der Hand (a_1)
- (II) Objekt-Film-Abstand bei Bestimmung der min.KKD am proximalen Radius bei angewinkeltem Unterarm in Supinationsstellung (a_2)

Es erscheint von daher durchaus möglich, daß Nordin und Mitarbeiter (7) bei einer Verlaufsstudie der Kalziumtherapie der Osteoporose die Kortikalisdicke der Metakarpalen der Hand mit einer Fehlerbreite von nur 0,004 mm bestimmten (bei Messung durch verschiedene Personen).

Insgesamt läßt sich sagen, daß aus unserer Studie weder ein positiver noch ein negativer Effekt der Natriumfluoridtherapie nach 6 Monaten auf die Radiuskortikalisentwicklung abzuleiten ist. Sie hat gezeigt, daß die Röntgenaufnahmen in der angegebenen Weise schwer exakt reproduzierbar sind und für die Erkennung eines Knochenzuwachses daher sehr fraglich erscheinen, zumindest solange sich dieser nur im Bereich von wenigen Zehntelmillimetern bewegt. Es bieten sich uns daher für die Ergebnisse unserer Kortikalisierungsmessungen folgende Gesichtspunkte an:

- Es war möglicherweise bereits ein diskreter Knochenanbau eingetreten, der jedoch mit unseren Messungen aus den oben beschriebenen Gründen nicht faßbar wurde, oder/und
- die Therapiedauer von 6 Monaten reichte noch nicht aus, um sich entsprechend am Knochengewebe auszuwirken. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert,

daß laut Jesserer u.a. (6) die Röhrenknochen (also auch der Radius) zuletzt in die Hyperostose einbezogen werden, nachdem bereits an Wirbelsäule, Becken etc. das Fluorid seine Wirkungen gezeigt hat. Das würde also dafür sprechen, daß Messungen am proximalen Radius nach etwa 12-monatiger NaF-Therapie eventuell mehr Erfolg versprechen als nach 6 Monaten. Sollten sich jedoch auch nach Ablauf jener 12 Monate keinerlei Anzeichen einer Hyperostose zeigen, so ist nach den Angaben Jesserers (6) von einem Versager zu sprechen, d.h., das Knochengewebe der betreffenden Person reagiert nicht auf die Natriumfluoridgaben. Man hat dieses Phänomen bereits bei den Studien zur Knochenfluorose gefunden, als man feststellte, daß durchaus nicht alle Arbeiter - obgleich in demselben Maße Fluordämpfen ausgesetzt - ein überschießendes Knochenwachstum zeigten. Es ist allerdings nicht anzunehmen, daß alle unsere Probandinnen solche Versager darstellten, womit diese Erklärung für das Ergebnis dieser Arbeit entfällt.

Zum Vergleich seien hier nun die Ergebnisse einiger anderer Autoren in Bezug auf die Wirkungen einer Fluoridtherapie bei Osteoporose dargestellt:

E. Krokowski (8) konnte den röntgenologischen Nachweis eines Knochenzuwachses nach Fluoridtherapie erst nach einem Jahr (bei vergleichbarer Dosierung wie in unserer Studie) erbringen. Er wandte dabei die von ihm entwickelte densitometrische Bestimmung des Hydroxylapatitgehalts in einem Lendenwirbelkörper an, wo also eine Hyperostose früher zu erwarten ist als beispielsweise im Radius (6). F.W. Reutter (9) wies in eigenen Untersuchungen eine signifikante Abnahme der Häufigkeit von Wirbelfrakturen unter einer Langzeittherapie mit Natriumfluorid nach. In Bezug auf die Frage der Dosierung des Natriumfluorids sind die Arbeiten von J.Jowsey und B.L. Riggs (10) interessant: Sie stellen fest, daß bei einer Menge von mehr als 60 mg/Tag der neugebildete Knochen eine schlechte Mineralisation zeigte wogegen diese bei darunterliegenden Tagesdosen gut war. Jowsey und Riggs beschreiben auch die Auswirkungen einer Kombination des Fluorids mit Kalziumgaben. Sie fanden bei reinen Fluoridgaben eine Tendenz zur Osteomalazie während bei zusätzlicher Gabe von mehr als 600 mg Kalzium pro Tag eine Stabilisierung des Knochengewebes gegen weitere Resorption beobachtet wurde.

b) Serumkalzium-Entwicklung: Für diese Bestimmung waren die Werte von 22 der 27 Probandinnen erhält-

lich. Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, war ein Anstieg des Serumkalziums bei 10 und ein Abfall in ebenfalls 10 Fällen zu verzeichnen. Bei 2 Frauen blieben die Werte vor und nach der Medikation unverändert. Es fällt auf, daß insbesondere bei der Gruppe mit abfallenden Werten einige starke Veränderungen des Kalziumspiegels (Abfälle bis zu 45%) gemessen wurden.

Nach bisherigen Erfahrungen von Jesserer und Krowinski (6)(8) bleibt die Natriumfluoridtherapie ohne wesentliche Auswirkungen auf den Serumkalziumspiegel. Dem muß durch die Ergebnisse dieser Studie widersprochen werden, wenn auch von einer klaren Tendenz eines Anstieges oder Abfalles des Serumkalziums nicht die Rede sein kann.

c) Entwicklung der alkalischen Phosphatase: Die Serumwerte der alkalischen Phosphatase konnten bei 20 der 27 Patientinnen zu Beginn und am Ende der Medikation verglichen werden. Die Untersuchung dieses Parameters wurde in die Studie miteinbezogen, da er Aufschluß über die osteoblastische Aktivität gibt (vorausgesetzt, daß keine Lebererkrankung vorliegt, wobei es ebenfalls zum Anstieg dieses Enzyms kommen kann). Bei 17 der 20 Frauen stieg die alka-

lische Phosphatase teils leicht, teils sehr merklich an, wie Tabelle 3 zeigt. Im Schnitt zeigte sich ein Zuwachs von 74%. Bisherige Veröffentlichungen sprechen von einem leichten Anstieg der alk. Ph. als Folge einer vermehrten Osteoblastentätigkeit bei Fluoridgaben, die in der Dosis etwa den unseren entsprachen. (6)(8). Nach Werksangaben der Herstellerfirma des von uns verwendeten NaF-Präparates im beiliegenden Waschzettel soll dieser Anstieg im Zuge der Behandlung sogar 100 - 150 Prozent betragen. - In 3 Fällen erbrachte die vergleichende Wertung einen Abfall der alkalischen Phosphatase von 17, 20 und 45%.

Insgesamt läßt sich also aus unseren Ergebnissen ein deutlicher Anstieg der alkalischen Phosphatase nach einer 6-monatigen Natriumfluoridtherapie mit 80 mg/Tag erkennen.

d) Laborergebnisse bei reduzierter Dosierung: Bei einigen Frauen war ein zeitweiliges Aussetzen der Therapie für Wochen oder Monate oder ein allwöchentliches 2-tägiges Aussetzen aus verschiedenen Gründen (s.u.) notwendig geworden. Sie sind mit ihren Untersuchungsdaten in den Tabellen mit aufgenommen, sollen aber nun noch getrennt dem Gesamtkollektiv gegenübergestellt werden, um etwaige Einflüsse ei-

ner reduzierten Einnahmedosis bzw. -dauer deutlich zu machen. Wir haben zu diesem Zweck die jeweilige Gesamtdosis in Prozent der vorgesehenen Einnahmehmenge berechnet und in Beziehung gesetzt zu den ermittelten Serumwerten und Kortikalisverläufen. Wie aus Tabelle 4 zu sehen, zeigt sich lediglich beim Verhalten der alkalischen Phosphatase ein merklicher Unterschied. Einem durchschnittlichen Anstieg von 59% im Gesamtkollektiv steht ein Anstieg von 36% in der (im Gesamtkollektiv eingeschlossenen) Gruppe der Frauen mit reduzierter Dosis gegenüber. Das heißt, man könnte daraus eine geringere Stimulierung der Osteoblasten ableiten entsprechend der geringeren Dosis zugeführten Natriumfluorids. Da jedoch die Werte innerhalb der Gruppe dieser 7 Frauen mit mehr oder weniger reduzierter Dosis sehr stark schwanken, und zwar in keiner sichtbaren Beziehung zu ihrem prozentualen Anteil an der Volldosis (zwischen 50 und 80%), ist diese Schlußfolgerung unzulässig.

e) Klinischer Befund - Begleiterscheinungen der

Therapie: Wie schon zu Beginn gesagt, wurden die in dieser Studie erfaßten Frauen rein nach dem Kriterium der min.KKD am Radius ausgewählt (mit den beschriebenen 2 Ausnahmen) und wiesen keineswegs in ihrer Mehrzahl einen typischen Osteoporosebefund mit

Rückenschmerzen, Spontanfrakturen der Wirbel oder verstärkter Brustkyphose auf. Somit wurde es häufig, die Auswirkungen der Medikation auf diesen Beschwerdekomples hin zu erkunden. Wir beschränken uns daher darauf, etwa aufgetretene Begleiterscheinungen der Therapie zu berichten. Dabei wurden auch die Fälle berücksichtigt, wo die Frauen die Behandlung mit Natriumfluorid wegen zu starker Beschwerden ganz abbrechen und für die Auswertung der Studie ausfielen. Wir haben in Tabelle 5 (Seite 36) die aufgetretenen Begleiterscheinungen einfach aneinandergereiht, da sich eine durchgehende Linie nicht erkennen ließ, sondern im Gegenteil ein recht "buntes Bild" sichtbar wurde. Es fällt hierbei auf, daß die für die Fluoridtherapie als "typisch" berichteten Beschwerden (6) wie Schmerzen in Sprung- und Kniegelenken, nie zu beobachten waren, wogegen Magen-Darmbeschwerden, die durch die verkapselte und somit magensaftresistente Darreichungsform der von uns gegebenen NaF-Tabletten laut Angaben des Werkes vermieden werden, noch am häufigsten auftraten und in 3 Fällen zum Abbruch der Behandlung zwangen.

Die oben genannte mangelnde Koinzidenz von typischen Osteoporosebeschwerden einerseits und peripherem

Tab. 5: Begleiterscheinungen der Therapie.

a) Gründe für Absetzen der Therapie

- Bauchschmerzen
- Magenbeschwerden und Knoten an Fingergelenken
- Bauchschmerzen
- Magenschleimhautentzündung (bereits vorher empfindlich)
- Knochenschmerzen

b) Beschwerden bei durchgehaltener Therapie

- Schmerzen in WS verstärkt
- Gliederschmerzen, Knoten an Fingergelenken
- Nierenkolik (Stein vor 10 Jahren - in Anamnese nicht erwähnt)
- etwas Stuhlverhaltung
- Durchfall
- Magen-Darm-Beschwerden

c) Verbessertes Befinden bei Therapie

- WS-Beschwerden gebessert
- Knöchelbänder gestärkt (früher oft umgeknickt)

morphometrischem Skelettbefund andererseits haben wir auch in der Literatur beschrieben gefunden. Adams et al. (11) führten in Wales bei 60 Männern und 54 Frauen im Abstand von 11 Jahren zwei Studien durch (Altersgruppe zu Beginn: 55 - 64 J.), die einmal das Ausmaß des Knochenverlustes in dieser Zeitspanne, gemessen an der Kortikalis zweier Handmetakarpalen, zeigen sollten und zum anderen die Entwicklung typischer Osteoporoseparameter und deren Beziehung untereinander sowie zum Kortikalisbefund eruieren sollten. Sie konnten im Ergebnis keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern finden, sodaß sie sich zu dem Resümee veranlaßt sahen, daß im Falle der senilen Osteoporose möglicherweise kein zuverlässiges diagnostisches Kriterium existiere, um Osteoporosepatienten und Normalpersonen desselben Alters zu unterscheiden.

Frank Doyle (12) weist in seiner Arbeit "Involutional Osteoporosis" auf die Mängel von Schlußfolgerungen aus peripheren Skelettbefunden auf den Zustand der Wirbelsäule hin. Er beschreibt dazu u.a. die Beziehung von Mineralgehalt im distalen Teil der Ulna zu Spontanwirbelfrakturen bei 41 Frauen, wobei sich zeigte, daß nur in 2 Fällen dieser Mineralgehalt

unterhalb der Normalverteilung der jeweiligen Altersstufe lagen. In derselben Arbeit beschreibt Doyle auch die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Häufigkeit von Frakturen. Vor allem Chalmers und Ho (13) haben dazu verschiedene Populationen sowohl sog. zivilisierter Länder (Schweden, Großbritannien), wie auch unterentwickelter Regionen (Chinesen in Honkong und Singapur, Bantu-Neger in Südafrika) untersucht. Dabei zeigte sich, daß bei allen diesen Populationen nach dem 45. Lebensjahr die "hip-fractures" (die Frakturen der Hüfte standen in dieser Studie stellvertretend für Frakturen insgesamt) häufiger wurden, daß aber in den beiden europäischen Ländern die Zahl der betroffenen Frauen doppelt so hoch lag wie die der Männer, während in den genannten nichteuropäischen Regionen, wo die Frauen bis ins hohe Alter voll an der körperlichen Arbeit teilnehmen müssen, dieser Unterschied nicht zu beobachten war. Doyle folgert aus dieser Tatsache, daß der maßgebliche Faktor für die in unseren zivilisierten Staaten gehäuft auftretende Altersosteoporose die abnehmende körperliche Aktivität der Menschen sei: "Perhaps, if we took more care of our muscles, our bones might be better able to look after themselves" (12).

8. Zusammenfassung

Untersucht wurde die Wirkung einer 6-monatigen Medikation mit täglich 80mg Natriumfluorid bei einer Gruppe von Frauen in der Menopause, deren gemeinsames Merkmal eine minimale kombinierte Kortikalisdicke am proximalen Radius von weniger als 3,9 mm war. Als Parameter für die Beurteilung des Medikationseffektes dienten die Entwicklung der Kortikalisdicke am Radius sowie der Serumwerte von Kalzium und der alkalischen Phosphatase. Als einzig signifikante Veränderung nach 6-monatiger Therapie zeigte sich hierbei ein Anstieg der alkalischen Phosphatase. Dagegen konnte weder beim Serumkalzium noch bei den Kortikaliswerten eine klare Tendenz erkennbar werden.

9. Literaturhinweise

1. Jesserer, H. Die Fluortherapie der Osteoporose (Expertengespräch), Münch. med. Wschr. 115 Nr.51/52 2307-2312 (1973)
2. Meema, E. and Meema, S. Involutional Bone Loss in Women and the Feasibility of Preventing Structural Failure, Jour. of the American Geriatrics Soc. Vol. XXII, No.10 (1974)
3. Iskrant, A.P. and Smith, R.W.jr. Osteoporosis in women 45 years and over related to subsequent fractures. Publ. Health Rep. 84:33,(1969)
4. Fuhrmann, G. Radiomorphometrische Osteoporosestudie an 300 Patientinnen aus dem Einzugsgebiet der Orth. Universitätsklinik München (1976)
5. Meema, E. and Meema, S. Improved Recognition of Bone Loss by Concurrent Morphometric Measures in the Second Metacarpal and Radius, Presentation to the First Workshop on Bone Morphometry, March 28-31, Ottawa, Can. (1973)
6. Jesserer, H. "Expertengespräch" (siehe unter 1.)

7. Nordin, B.E.C.,
A. Horsman,
J.C. Gallagher
Effect of Various Therapies
on Bone Loss in Women. In:
Calcium Metabolism, Bone and
Metabolic Bone Diseases. Hrsg.
von F.Kuhlencordt und H.-P.
Kruse. Springer-Verlag, Berlin-
Heidelberg-New York S.233 (1975)
8. Krokowski, E.,
Falck, I. und
A. Krestel
Rekalzifizierende Therapie der
Osteoporose. In: Therapie d.
Gegenwart 111, 1396 (1972)
9. Reutter, F.W.,
Ohlah, A.J.
Klinische und histiologisch-
morphometrische Resultate der
Fluorbehandlung der Osteoporose.
Therapiewoche 23, 29 (1973)
10. Jowsey, J. and
B.L. Riggs
Zur Behandlung der Osteoporose.
In: Medizin 19, 20 (1973)
11. Adams, P., Davies, G.T.
& Sweetnam, P.
Osteoporosis and the effects
of ageing on bone mass in elderly
men and women. Quarterly Journal
of Medicine, 39, 601-615 (1970)
12. Doyle, F.
Involutional Osteoporosis. In:
Clinics in Endocrinology and
Metabolism, Verl. Saunders Ltd.,
London, Bd.1, S. 143 - 167 (1972)
13. Chalmers, J. &
Ho, K.C.
Geographical variations in senile
osteoporosis. The association
with physical activity. Journal
of Bone & Joint Surgery, 52 B,
667-675 (1970)

14. Kirch, W. Neuere Erkenntnisse in der
 H.-D. Strube Osteoporosetherapie mit
 Fluoriden in: Therapiewoche
 27, 7532-7537 (1977)
15. Olah, A.J., Histological bone changes
 F.W. Reutter, after long term treatment
 R.K. Schenk with sodium fluoride; aus
 Calcium metabolism, bone
 and metabolic bone diseases.
 Hrsg.: Kuhlenkordt F.,
 H.P. Kruse: Springer, Ber-
 lin 146 (1976)

Lebenslauf

Ich, Manfred Johannes Knoll, wurde am 28. März 1951 als Sohn von Michael Knoll und Gabriele Knoll, geb. Horber, in Grönenbach geboren. 1957 bis 1961 besuchte ich die dortige Volksschule, danach besuchte ich bis zum Abschluß des Abiturs das Bernhard-Strigel-Gymnasium in Memmingen (Abitur 1971). Ich leistete danach einen 16-monatigen Ersatzdienst, zuletzt im Stadtkrankenhaus Memmingen. Im Sommer 1973 begann ich an der LMU München mein Medizinstudium. Nach bestandenem Physikum im Frühjahr 1975 wechselte ich an das Klinikum Rechts d. Isar über. Hier werde ich voraussichtlich im Herbst 1979 mein Medizinsudium mit dem Staatsexamen abschließen.

